

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Retsevmo® 40 mg tvrdé kapsuly

Retsevmo® 80 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg selperkatinibu.

### Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg selperkatinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde kapsuly.

### Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly

Šedá nepriehľadná kapsula, 6 x 18 mm (veľkosť 2), s nápisom „Lilly“, „3977“ a „40 mg“ čiernou farbou.

### Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly

Modrá nepriehľadná kapsula, 8 x 22 mm (veľkosť 0), s nápisom „Lilly“, „2980“ a „80 mg“ čiernou farbou.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Retsevmo v monoterapii je indikované na liečbu dospelých:

- s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) pozitívnym na *RET*-fúzie predtým neliečených *RET* inhibítormi
- s pokročilým solídnym tumorom pozitívnym na *RET*-fúzie, keď možnosti liečby, ktoré nie sú zamerané na *RET*, poskytujú obmedzený klinický prínos alebo boli vyčerpané (pozri časti 4.4 a 5.1)

Retsevmo v monoterapii je indikované na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších:

- s pokročilým karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie, ktorí sú refraktérni voči rádioaktívnemu jódu (ak je rádioaktívny jód vhodný)
- s pokročilým *RET*-mutantným medulárnym karcinómom štítnej žľazy (medullary thyroid cancer, MTC).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Retsevdom sa má začať a má byť kontrolovaná lekármi, ktorí majú skúsenosti s protirakovinovou liečbou.

### Testovanie RET

Prítomnosť *RET* mutácie (MTC) alebo *RET*-fúzie génu (všetky ostatné typy tumorov) majú byť potvrdené platným testom ešte pred začiatkom liečby Retsevdom.

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Retsevma v závislosti od telesnej hmotnosti je:

- menej ako 50 kg: 120 mg dvakrát denne.
- 50 kg alebo viac: 160 mg dvakrát denne.

Ak pacient vyvracia alebo vynechá jednu dávku, je potrebné ho poučiť, aby ďalšiu dávku užil v stanovenom čase; náhradná dávka sa užiť nemá.

V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Aktuálna dávka seliperkatinibu sa má znížiť o 50 % vtedy, ak sa užíva súbežne so silným inhibítorom CYP3A. Ak dôjde k ukončeniu liečby inhibítorom CYP3A, dávka seliperkatinibu sa má zvýšiť (po 3-5 polčasoch inhibítora) na dávku, ktorá sa užívala pred začiatkom liečby inhibítorom.

### *Úprava dávky*

Zvládanie niektorých nežiaducich účinkov môže vyžadovať prerušenie užívania a/alebo zníženie dávky. Úpravy dávky Retsevma sú zhrnuté v tabuľke č. 1.

**Tabuľka č. 1 Odporúčané úpravy dávok Retsevma v závislosti od telesnej hmotnosti pri nežiaducich účinkoch**

Úprava dávky	Dospelí a dospievajúci $\geq 50$ kg	Dospelí a dospievajúci $< 50$ kg
Počiatková dávka	160 mg perorálne dvakrát denne	120 mg perorálne dvakrát denne
Prvé zníženie dávky	120 mg perorálne dvakrát denne	80 mg perorálne dvakrát denne
Druhé zníženie dávky	80 mg perorálne dvakrát denne	40 mg perorálne dvakrát denne
Tretie zníženie dávky	40 mg perorálne dvakrát denne	neaplikovateľné

Tabuľka č. 2 Odporúčaná úprava dávky pri nežiaducich účinkoch

Nežiaduca reakcia na liek (ADR)		Úprava dávky
Zvýšená ALT alebo AST	stupeň 3 alebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie dávky dovtedy, kým toxicita neustúpi na východiskové hodnoty (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokračujte s dávkou zníženou o 2 stupne.</li> <li>• Ak bude najmenej po 2 nasledujúce týždne selperkatínib tolerovaný bez opakovaného nárastu ALT alebo AST, zvýšte dávkovanie o 1 dávkovací stupeň.</li> <li>• Ak bude selperkatínib tolerovaný bez opakovaného výskytu nežiaducich účinkov najmenej po 4 nasledujúce týždne, zvýšte užívanie na dávku, ktorá sa užívala pred začiatkom zvýšenia AST alebo ALT na stupeň 3 alebo 4.</li> <li>• Natrvalo ukončíte podávanie selperkatínibu vtedy, ak sa zvýšenie ALT alebo AST stupňa 3 alebo 4 napriek úprave dávky opakuje.</li> </ul>
Precitlivosť	všetky stupne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušte podávanie dávky lieku dovtedy, kým toxicita neustúpi a začnete podávať kortikosteroidy v dávke 1 mg/kg (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokračujte v liečbe selperkatínibom v dávke 40 mg dvakrát denne počas ďalšej liečby steroidmi. Pri opakovanom výskyte precitlivosti užívanie selperkatínibu ukončíte.</li> <li>• Ak bude najmenej po 7 dní selperkatínib tolerovaný bez opakovaného výskytu precitlivosti, postupne dávku selperkatínibu zvyšujte každý týždeň o 1 dávkovací stupeň dovtedy, kým nedosiahnete dávku podávanú pred vznikom precitlivosti. Ak bude finálna dávka selperkatínibu tolerovaná najmenej 7 dní, začnite znižovať dávku steroidov .</li> </ul>
Predĺženie QT intervalu	stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pri QTcF intervaloch &gt; 500 ms prerušte podávanie dávky dovtedy, kým sa QTcF nevráti na &lt; 470 ms alebo na východiskové hodnoty (pozri časť 4.4).</li> <li>• Pokračujte v podávaní selperkatínibu na najbližšom nižšom dávkovacom stupni.</li> </ul>
	stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natrvalo ukončíte podávanie selperkatínibu vtedy, ak predĺženie QT ostane po dvoch zníženiach dávky nekontrolované alebo ak má pacient prejavy či príznaky závažnej arytmie.</li> </ul>
Hypertenzia	stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pred začiatkom liečby má byť pacientov krvný tlak kontrolovaný.</li> <li>• Podávanie selperkatínibu sa má dočasne prerušiť pri klinicky závažnej hypertenzii dovtedy, kým nebude kontrolovaná antihypertenzívnou liečbou. Podávanie lieku na najbližšej nižšej dávke sa má obnoviť vtedy, ak to bude klinicky indikované (pozri časti 4.4 a 4.8).</li> </ul>

Nežiaduca reakcia na liek (ADR)		Úprava dávky
	stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávanie selperkatinibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať.</li> </ul>
Hemoragické príhody	stupeň 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávanie selperkatinibu sa má prerušiť až do návratu do východiskového stavu. Pokračujte so zníženou dávkou.</li> <li>Ak sa po úprave dávky opäť objavia reakcie stupňa 3, podávanie selperkatinibu natrvalo ukončíte.</li> </ul>
	stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávanie selperkatinibu natrvalo ukončíte</li> </ul>
Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/ pneumonitída	stupeň 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prerušte liečbu selperkatinibom až do odznenia reakcie.</li> <li>Pokračujte v redukovanej dávke.</li> <li>Ukončíte liečbu selperkatinibom ak saILD/pneumonitída opakuje.</li> </ul>
	stupeň 3 alebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukončíte liečbu selperkatinibom.</li> </ul>
Iné nežiaduce reakcie	stupeň 3 alebo stupeň 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávanie selperkatinibu sa má prerušiť až do návratu do východiskového stavu. Pokračujte so zníženou dávkou.</li> <li>Ak sa po úprave dávky opäť objavia reakcie stupňa 4, podávanie selperkatinibu natrvalo ukončíte.</li> </ul>

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v nežiaducich udalostiach vznikajúcich pri liečbe alebo v účinnosti selperkatinibu medzi pacientmi vo veku  $\geq 65$  rokov a mladšími. Obmedzené údaje máme k dispozícii u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou, stredne závažnou ani závažnou poruchou funkcie obličiek. Nemáme k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s konečným štádiom ochorenia obličiek ani o pacientoch na dialýze (časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Dôležité je dôkladné sledovanie pacientov s poruchou funkcie pečene. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou (Child-Pughova trieda A) alebo stredne závažnou (Child-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene. Pacientom so závažnou (Child-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene sa má podávať dávka 80 mg selperkatinibu dvakrát denne (časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Retsevmo nemajú užívať deti mladšie ako 12 rokov.

Nemáme údaje o deťoch ani dospelých s nádormi pozitívnymi na RET-fúzie okrem karcinómu štítnej žľazy pozitívneho na RET-fúzie.

Retsevmo je určené na užívanie pri liečbe pacientov starších ako 12 rokov s RET-mutantným MTC a karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na RET-fúzie (pozri časť 5.1). Čo sa týka RET-mutantného MTC a karcinómu štítnej žľazy pozitívneho na RET-fúzie, máme k dispozícii iba veľmi obmedzené údaje o deťoch alebo dospelých mladších ako 18 rokov. Pacientom sa má podávať dávka v závislosti od ich telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2). Na základe výsledkov z predklinickej štúdie

(pozri časť 5.3) sa majú u dospelých pacientov sledovať otvorené rastové platničky. Prerušenie alebo ukončenie podávania sa má zvážiť na základe závažnosti akýchkoľvek abnormalít rastových platničiek a individuálneho posúdenia rizika a prínosu.

#### Spôsob podávania

Retsevmo je určené na perorálne použitie.

Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku (pacienti nemajú kapsulu pred prehĺtnutím otvárať, drviť ani žuvať) a môžu sa užívať s jedlom aj bez jedla.

Pacienti majú užívať dávku každý deň v približne rovnakom čase.

Retsevmo sa musí užívať spolu s jedlom vtedy, ak je podávané súbežne s inhibítorom protónovej pumpy (pozri časť 4.5).

Retsevmo sa má podávať 2 hodiny pred alebo 10 hodín po antagonistoch H<sub>2</sub> receptora (pozri časť 4.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na selperkatiniib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Účinnosť naprieč typmi nádorov

Prínos selperkatiniibu bol stanovený v jednoramenných skúšaní zahŕňajúcich relatívne malú vzorku pacientov, ktorých nádory vykazujú *RET*-fúzie génu. Priaznivé účinky selperkatiniibu sa preukázali na základe objektívnej miery odpovede a trvania odpovede u obmedzeného počtu typov nádorov. Účinok sa môže kvantitatívne líšiť v závislosti od typu nádoru, rovnako aj od sprievodných genómových zmien (pozri časť 5.1). Z týchto dôvodov sa selperkatiniib má používať len vtedy, ak neexistujú žiadne liečebné možnosti s preukázaným klinickým prínosom, alebo tam, kde takéto liečebné možnosti boli vyčerpané (t.j. žiadne uspokojivé možnosti liečby).

#### Intersticiálna choroba pľúc (ILD) / pneumonitída

U pacientov liečených selperkatiniibom boli hlásené závažné, život ohrozujúce alebo smrteľné prípady ILD/pneumonitídy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť monitorovaní na pľúcne symptómy indikujúce ILD/pneumonitídu. Podávanie selperkatiniibu sa má prerušiť a pacientov je potrebné urýchlene vyšetriť na ILD, či sa u nich prejavia akútne alebo zhoršujúce sa respiračné symptómy, ktoré môžu naznačovať ILD (napr. dýchavičnosť, kašeľ a horúčka), a liečiť tak, ako je to medicínsky vhodné. Na základe závažnosti ILD/pneumonitídy sa má dávka selperkatiniibu prerušiť, znížiť alebo natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

#### Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) /aspartátaminotransferázy (AST)

U pacientov užívajúcich selperkatiniib boli hlásené zvýšenia ALT stupňa  $\geq 3$  a zvýšenia AST stupňa  $\geq 3$  (pozri časť 4.8). ALT a AST sa majú sledovať pred začiatkom liečby selperkatiniibom, každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby, raz mesačne v priebehu ďalších 3 mesiacov liečby a okrem toho podľa klinickej indikácie. Na základe úrovne zvýšenia ALT alebo AST môže podávanie selperkatiniibu vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2).

#### Hypertenzia

U pacientov užívajúcich selperkatiniib bola hlásená hypertenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak pacienta má byť kontrolovaný pred začiatkom liečby selperkatiniibom, sledovaný v priebehu liečby selperkatiniibom a liečený podľa potreby štandardnou antihypertenzívnou liečbou. Podľa hladiny

zvýšeného krvného tlaku môže selperkatinib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2). Podávanie selperkatinibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať antihypertenzívnou liečbou.

### Predĺženie QT intervalu

U pacientov užívajúcich selperkatinib bolo hlásené predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1).

Selperkatinib sa má u pacientov s takými ochoreniami, ako je napríklad vrodený syndróm dlhého QT či získaný syndróm dlhého QT alebo s inými klinickými stavmi, ktoré sú predispozíciou pre arytmie, používať s opatnosťou.

Pred začiatkom liečby selperkatinibom majú pacienti mať QTcF interval  $\leq 470$  ms a sérové elektrolyty majú byť v normálnom rozsahu. U všetkých pacientov sa má po 1 týždni liečby selperkatinibom sledovať elektrokardiogram a sérové elektrolyty najmenej raz mesačne počas prvých 6 mesiacov a okrem toho podľa klinickej indikácie, s úpravou frekvencie na základe rizikových faktorov vrátane hnačky, vracania a/alebo nevoľnosti. Pred začiatkom liečby selperkatinibom a počas liečby sa má upraviť hypokalémia, hypomagneziémia aj hypokalcémia. Častejšie sledujte QT interval s EKG u pacientov, ktorí vyžadujú liečbu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval. Selperkatinib môže vyžadovať prerušenie alebo úpravu dávkovania (pozri časť 4.2).

### Hypotyreóza

U pacientov užívajúcich selperkatinib bola hlásená hypotyreóza (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa na začiatku odporúča laboratórne meranie funkcie štítnej žľazy. Pacienti s už existujúcou hypotyreózou majú byť liečení podľa štandardnej lekárskej praxe pred začatím liečby selperkatinibom. Počas liečby selperkatinibom majú byť všetci pacienti pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dysfunkcie štítnej žľazy. Funkcia štítnej žľazy sa má počas liečby selperkatinibom pravidelne monitorovať. Pacienti, u ktorých sa rozvinie dysfunkcia štítnej žľazy, sa majú liečiť podľa štandardnej lekárskej praxe, avšak pacienti môžu mať nedostatočnú odpoveď na substitúciu levotyroxínom (T4), pretože selperkatinib môže inhibovať konverziu levotyroxínu na trijódotyronín (T3) a môže byť potrebná suplementácia liotyronínu (pozri časť 4.5).

### Silné induktory CYP3A4

Je potrebné vyvarovať sa súbežného podávania silných induktorov CYP3A4 kvôli riziku zníženia účinnosti selperkatinibu (pozri časť 4.5).

### Ženy v reprodukčnom veku/ženská a mužská antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatinibu používať vysoko účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatinibu (pozri časť 4.6).

### Fertilita

Na základe predklinických zistení týkajúcich sa bezpečnosti môže byť mužská a ženská fertilita liečbou Retsevmonom narušená (pozri časti 4.6 a 5.3). Muži i ženy by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo týkajúce sa zachovania fertility.

### Precitlivosť

U pacientov užívajúcich selperkatinib bola hlásená precitlivosť, kde väčšina udalostí bola pozorovaná u pacientov s NSCLC, ktorí boli predtým liečení anti PD-1/PD-L1 imunoterapiou (pozri časť 4.8). K prejavom a príznakom precitlivosti patrí horúčka, vyrážka a artralgia či myalgia so súbežným poklesom množstva krvných doštičiek alebo zvýšenou hladinou aminotransféráz.

Ak sa objaví precitlivosť, prerušte podávanie selperkatinibu a nasad'te kortikosteroidovú liečbu. Podľa stupňa reakcií z precitlivosti môže selperkatinib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2). S podávaním steroidov sa má pokračovať dovtedy, kým pacient nedosiahne cieľovú dávku a potom sa má ich dávka postupne znižovať. V prípade opakovaného výskytu precitlivosti, ukončíte podávanie selperkatinibu natrvalo.

### Krvácania

U pacientov, ktorým bol podávaný selperkatinib, boli hlásené prípady závažného krvácania, vrátane fatálnych hemoragických príhod (pozri časť 4.8).

U pacientov s život ohrozujúcim alebo opakujúcim sa závažným krvácaním ukončíte podávanie selperkatinibu natrvalo (pozri časť 4.2).

### Syndróm rozpadu nádoru (TLS, tumour lysis syndrome)

U pacientov liečených selperkatinibom boli pozorované prípady TLS. Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu nedostatočnosť, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť pozorne sledovaní a liečení podľa klinickej indikácie a má sa zvažovať vhodná profylaxia vrátane hydratácie.

### Epifyzeolýza hlavy femuru u pediatrických pacientov

Epifyzeolýza hlavy femuru bola hlásená u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov) užívajúcich selperkatinib (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať príznaky svedčiace o epifyzeolýze hlavy femuru a má sa liečiť tak, ako je to medicínsky a chirurgicky vhodné.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinky iných liekov na farmakokinetiku selperkatinibu

Metabolizmus selperkatinibu sa uskutočňuje prostredníctvom CYP3A4. Preto môžu lieky, ktoré majú vplyv na aktivitu enzýmu CYP3A4, pozmeniť farmakokinetiku selperkatinibu.

Selperkatinib je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie u rakoviny prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) *in vitro*, avšak nezdá sa, že tieto transportéry obmedzujú perorálnu absorpciu selperkatinibu, keďže jeho perorálna biologická dostupnosť je 73 % a jeho expozícia sa súbežným podávaním rifampicínu, inhibítora P-gp, zvýšila len minimálne (AUC<sub>0-24</sub> zvýšenie o približne 6,5 % a 19 % pre C<sub>max</sub> selperkatinibu).

#### *Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie selperkatinibu*

Súbežné podanie jednorazovej 160 mg dávky selperkatinibu s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo C<sub>max</sub> selperkatinibu o 30 % a AUC o 130 %, v porovnaní s podaním samotného selperkatinibu. Ak sa musia súbežne podávať silné inhibítory CYP3A a/alebo inhibítory P-gp vrátane, ale nielen ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, ritonaviru, saquinaviru, telitromycínu, posakonazolu a nefazodonu, dávka selperkatinibu by sa mala znížiť (pozri časť 4.2).

#### *Látky, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie selperkatinibu*

Súbežné podávanie rifampicínu, silného induktora CYP3A4, malo za následok zníženie o približne 87 % v AUC a o 70 % v C<sub>max</sub> selperkatinibu, v porovnaní s podaním samotného selperkatinibu, preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 vrátane, ale nielen karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifabutínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

## Účinky selperkatinibu na farmakokinetiku iných liekov (nárast plazmatických koncentrácií)

### *Senzitívne substráty CYP2C8*

Selperkatinib zvyšoval  $C_{\max}$  repaglinidu (substrát CYP2C8) približne o 91 % a jeho AUC o 188 %. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu lieku so senzitívnymi substrátmi CYP2C8 (napr. odiaquínom, cerivastatínom, enzalutamidom, paklitaxelom, repaglinidom, torasemidom, sorafenibom, rosiglitazónom, buprenorfinom, selexipagom, dasabuvírom a montelukastom).

### *Senzitívne substráty CYP3A4*

Selperkatinib zvyšoval  $C_{\max}$  midazolamu (substrát CYP3A4) o približne 39 % a AUC midazolamu o približne 54 %. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu senzitívnych substrátov CYP3A4 (napr. alfentanilu, avanafilu, buspironu, konivaptanu, darifenacínu, darunaviru, ebastínu, lomitapidu, lovastatínu, midazolamu, naloxegolu, nisoldipínu, saquinaviru, simvastatínu, tipranaviru, triazolamu, vardenafilu).

### Súbežné podávanie s liekmi, ktoré ovplyvňujú pH žalúdka

Selperkatinib má od pH závislú rozpustnosť a zníženú rozpustnosť pri vyššom pH. Ak bol selperkatinib súbežne podávaný s viacnásobnými dennými dávkami ranitidínu (antagonista  $H_2$  receptora) podávanými 2 hodiny po užití dávky selperkatinibu, neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike selperkatinibu.

### Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú inhibítormi protónovej pumpy

Súbežné podávanie s viacnásobnými dennými dávkami omeprazolu (inhibítora protónovej pumpy) znižovalo  $AUC_{0-12h}$  selperkatinibu a jeho  $C_{\max}$  vtedy, ak bol selperkatinib podávaný nalačno. Súbežné užívanie s viacnásobnými dennými dávkami omeprazolu významne nezmenilo  $AUC_{0-12h}$  selperkatinibu ani jeho  $C_{\max}$  vtedy, ak sa Retsevmo podávalo s jedlom.

### Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi transportérov

Selperkatinib inhibuje renálne transportéry proteínu 1 extrúzie viacerých liekov a toxínov (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1). Môžu sa objaviť interakcie *in vivo* selperkatinibu s klinicky významnými substrátmi MATE1, ako napríklad s kreatinínom (pozri časť 5.2).

Selperkatinib je inhibítora P-gp a BCRP *in vitro*. Selperkatinib *in vivo* zvyšoval  $C_{\max}$  a AUC dabigatranu o 43 % a P-gp substrátu o 38 %. Preto pri používaní senzitívnych substrátov P-gp (napr. fexofenadín, dabigatran etexilát, kolchicín, saxagliptín) a najmä tých s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín) je preto potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

### Lieky, ktoré môžu byť menej účinné, keď sa podávajú so selperkatinibom

Selperkatinib by mohol inhibovať D2 dejodínázu a tým znížiť konverziu levotyroxínu (T4) na trijódotyronín (T3). Pacienti preto môžu mať nedostatočnú odpoveď na substitúciu levotyroxínom a môže byť potrebná suplementácia liotyronínu (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.



## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v reprodukčnom veku/ženská a mužská antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatiniibu používať vysoko účinnú antikoncepciu. Muži s partnerkami v reprodukčnom veku majú počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke selperkatiniibu používať účinnú antikoncepciu.

### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní selperkatiniibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Retsevmo sa neodporúča počas gravidity ani u tých žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Počas gravidity sa má užívať iba v prípade, ak potenciálny prínos prevýši nad potenciálnym rizikom pre plod.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa selperkatiniib vylučuje do ľudského materského mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá. Počas liečby Retsevмом a ešte najmenej jeden týždeň po podaní poslednej dávky sa má dojčenie prerušiť.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku selperkatiniibu na ľudskú fertilitu. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže liečba Retsevмом ohrozovať mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3). Muži aj ženy by mali pred liečbou vyhľadať poradenstvo týkajúce sa zachovania plodnosti.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Retsevmo môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti počas liečby Retsevмом pociťujú únavu alebo závrat, je potrebné upozorniť ich, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Zhrnuté boli integrované frekvencie nežiaducich reakcií lieku (ADR) hlásené u pacientov liečených selperkatiniibom v otvorenej, multicentrickej štúdií fázy 1/2 s eskaláciou dávky (LIBRETTO-001) a v dvoch otvorených, multicentrických, randomizovaných komparatívnych štúdiách fázy 3 (LIBRETTO-431 a LIBRETO-531). Najčastejšími ( $\geq 1,0$  %) závažnými nežiaducimi reakciami (ADR) sú pneumónia (5,3 %), hemorágia (2,4 %), bolesť brucha (2,1 %), pokles sodíka v krvi (2,0 %), hnačka (1,5 %), precitlivosť (1,4 %), vracanie (1,3 %), zvýšená hladina kreatinínu v krvi (1,3 %), pyrexia (1,3 %), infekcia močových ciest (1,3 %), zvýšené hladiny ALT (1,0 %) a AST (1,0 %).

Trvalé prerušenie liečby Retsevмом kvôli nežiaducim príhodám vzniknutým v priebehu liečby, bez ohľadu na súvislosť s liečbou, sa vyskytlo u 8,8 % pacientov. Najčastejšími ADR vedúcimi k trvalému ukončeniu liečby (u 3 alebo viac pacientov) boli zvýšené ALT (0,7 %), únava (0,5 %), zvýšené AST (0,4 %), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (0,3 %), pneumónia (0,3%), trombocytopenia (0,3 %), hemorágia (0,3 %) a precitlivosť (0,3 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií lieku

Integrovaná frekvencia a závažnosť ADR hlásené u pacientov liečených selperkatinihom v štúdiu LIBRETTO-001, v štúdiu LIBRETTO-431 a štúdiu LIBRETTO-531 sú uvedené v tabuľke č. 3.

ADR sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvenčné skupiny sú definované podľa tejto konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov nemožno stanoviť).

Medián času liečby selperkatinihom bol 30,09 mesiaca (LIBRETTO-001), 16,7 mesiaca (LIBRETTO-431) a 14,9 mesiaca (LIBRETTO-531).

**Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich selperkatinih (N = 1188)**

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvencia	
		všetkých stupňov (%)	stupňa $\geq 3$ (%)
Infekcie a nákazy	infekcie močových ciest <sup>a</sup>	veľmi časté	časté
	pneumónia <sup>b</sup>	veľmi časté	časté
Poruchy imunitného systému <sup>c</sup>	precitlivenosť <sup>d</sup>	časté	časté
Poruchy endokrinného systému	hypotyreóza	veľmi časté	-
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	veľmi časté	menej časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy <sup>e</sup>	veľmi časté	časté
	závrat <sup>f</sup>	veľmi časté	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	predĺžený QT interval na elektrokardiograme <sup>g</sup>	veľmi časté	časté
Poruchy ciev	hypertenzia <sup>h</sup>	veľmi časté	veľmi časté
	krvácanie <sup>i</sup>	veľmi časté	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída <sup>j</sup>	časté	menej časté
	chylotorax	časté	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka <sup>k</sup>	veľmi časté	časté
	sucho v ústach <sup>l</sup>	veľmi časté	menej časté
	bolesť brucha <sup>m</sup>	veľmi časté	časté
	zápcha	veľmi časté	menej časté
	nevoľnosť	veľmi časté	časté
	vracanie <sup>n</sup>	veľmi časté	časté
	stomatitída <sup>o</sup>	veľmi časté	menej časté
	chylózne ascites <sup>p</sup>	časté	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka <sup>q</sup>	veľmi časté	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	epifyzeolýza hlavy femuru <sup>r</sup>	časté	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém <sup>s</sup>	veľmi časté	časté
	únava <sup>t</sup>	veľmi časté	časté
	pyrexia	veľmi časté	menej časté

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvencia všetkých stupňov (%)	Frekvencia stupňa $\geq 3$ (%)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia <sup>s</sup>	zvýšenie AST	veľmi časté	veľmi časté
	zvýšenie ALT	veľmi časté	veľmi časté
	znížená hladina vápnika	veľmi časté	časté
	znížený počet lymfocytov	veľmi časté	veľmi časté
	znížený počet bielych krviniek	veľmi časté	časté
	znížený albumín	veľmi časté	časté
	zvýšený kreatinín	veľmi časté	časté
	zníženie sodíka	veľmi časté	veľmi časté
	zvýšená alkalická fosfatáza	veľmi časté	časté
	znížený počet krvných doštičiek	veľmi časté	časté
	zvýšený celkový bilirubín	veľmi časté	časté
	znížený počet neutrofilov	veľmi časté	časté
	znížený hemoglobín	veľmi časté	časté
	pokles hladiny horčíka	veľmi časté	menej časté
pokles hladiny draslíka	veľmi časté	časté	

- <sup>a</sup> Infekcie močových ciest zahŕňajú infekciu močových ciest, cystitídu, urosepsu, infekciu močových ciest spôsobenú escherichiou, pyelonefritídu spôsobenú escherichiou, infekciu obličiek, prítomnosť dusitanov v moči, pyelonefritídu, uretritídu, bakteriálnu infekciu močových ciest a mykotickú infekciu urogenitálneho systému.
- <sup>b</sup> Pneumónia zahŕňa pneumóniu, pľúcnu infekciu, aspiračnú pneumóniu, empyém, konsolidáciu pľúc, pleurálnu infekciu, bakteriálnu pneumóniu, stafylokokovú pneumóniu, atypickú pneumóniu, pľúcny absces, pneumóniu spôsobenú pneumocystis jirovecii, pneumokokovú pneumóniu, respiračnú syncyriálnu vírusovú pneumóniu, infekčný pleurálny výpotok a vírusový zápal pľúc.
- <sup>c</sup> Reakcie z precitlivosti boli charakterizované makulopapulárnou vyrážkou, ktorej často predchádzala horúčka s pridruženými artralgiami/myalgiami v priebehu prvého cyklu liečby pacienta (obvykle medzi 7.-21. dňom).
- <sup>d</sup> Hypersenzitivita zahŕňa precitlivosť na liek a precitlivosť
- <sup>e</sup> Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy, bolesť dutín a tenznú bolesť hlavy.
- <sup>f</sup> Závrat zahŕňa závrat, vertigo, presynkopu a posturálny závrat.
- <sup>g</sup> Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme zahŕňa predĺženie QT intervalu a abnormálny QT interval.
- <sup>h</sup> Hypertenzia zahŕňa hypertenziu a zvýšený krvný tlak.
- <sup>i</sup> Krvácanie zahŕňa epistaxu, hemoptýzu, pomliaždenie, hematóriu, rektálne krvácanie, vaginálne krvácanie, krvácanie do mozgu, traumatický hematóm, prítomnosť krvi v moči, spojivkové krvácanie, ekchymózu, krvácanie z ďasien, hematochéziu, petechie, krvavé pľuzgierie, spontánny hematóm, hematóm brušnej steny, análne krvácanie, angina bullosa haemorrhagica, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, krvácanie do oka, krvácanie do žalúdka, gastrointestinálne krvácanie, intrakraniálne krvácanie, podkožné krvácanie, hemoroidálne krvácanie, pečňový hematóm, vnútrobrušné krvácanie, krvácanie v ústach, ezofageálne krvácanie, panvový hematóm, periorbitálny hematóm, periorbitálne krvácanie, krvácanie z hltana, pľúcna kontúzia, purpura, retroperitoneálny hematóm, kožné krvácanie, subarachnoidálne krvácanie, divertikulárne črevné krvácanie, očný hematóm, hemateméza, krvácanie, hemoragická mŕtvica, pečňové krvácanie, laryngeálne krvácanie, krvácanie v spodnej časti gastrointestinálneho traktu, meléna, menorágia, pozitívne okultné krvácanie, krvácanie po zákroku, postmenopauzálne krvácanie, sietnicové krvácanie, sklerálne krvácanie, subdurálne krvácanie, traumatický hemotorax, nádorové krvácanie, krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu, maternicové krvácanie, hematóm v mieste vpichu pri cievnej punkcii, hemartróza a hematóm.
- <sup>j</sup> Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída zahŕňa intersticiálnu chorobu pľúc, pneumonitídu, radiačnú pneumonitídu, reštriktívnu chorobu pľúc, syndróm akútnej respiračnej tiesne, alveolitídu, bronchiolitídu,

histiocytózu z Langerhansových buniek, pľúčne radiálne poškodenie, cystickú chorobu pľúc, infiltráciu pľúc a zákal pľúc.

<sup>k</sup> Hnačka zahŕňa hnačku, análnu inkontinenciu, nutkanie na defekáciu, časté črevné pohyby a hypermotilitu gastrointestinálneho traktu.

<sup>l</sup> Sucho v ústach zahŕňa sucho v ústach a suchosť slizníc.

<sup>m</sup> Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha, abdominálny diskomfort, bolesť v dolnej časti brucha a gastrointestinálnu bolesť.

<sup>n</sup> Vracanie zahŕňa vracanie, napínanie na vracanie a regurgitáciu

<sup>o</sup> Stomatitída zahŕňa stomatitídu, ulceráciu v ústach, zápal sliznice úst a pľuzgiere na ústnej sliznici.

<sup>p</sup> Chylózný ascites zahŕňa chylózný ascites a ascites chylózný (MedDRA LLT)

<sup>q</sup> Vyrážka zahŕňa vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, dermatitídu, kožnú exfoliáciu, makulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, urtikáriu, alergickú dermatitídu, exfoliatívnu vyrážku, papulóznu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, svrbivú vyrážku, vezikulárnu vyrážku, motýľovú vyrážku, folikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, vredovitú vyrážku a kožnú reakciu.

<sup>r</sup> Epifyzeolýza hlavy femuru sa pozorovala často (6,4 %) u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov) liečených selperkatínibom (n = 47)

<sup>s</sup> Edém zahŕňa periférny edém, tvárový edém, periorbitálny edém, opuch tváre, lokalizovaný edém, periférny opuch, generalizovaný edém, edém očných viečok, opuch očí, lymfedém, edém genitálií, opuch mieška, angioedém, očný edém, edém mieška, kožný edém, opuch, orbitálny edém, testikulárny opuch, vulvovaginálny opuch, opuch očnice, edém penisu, periorbitálny opuch a opuch očného viečka.

<sup>t</sup> Únava zahŕňa únavu, asténiu a malátnosť

<sup>u</sup> Na základe laboratórnych vyšetrení. Percento sa vypočíta na základe počtu pacientov s východiskovou hodnotou a aspoň jedným výsledkom po východiskovej hodnote ako menovateľom.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií u pacientov, ktorým bol podávaný selperkatínib

### *Zvýšenie hladiny aminotransferáz (zvýšená AST / ALT)*

Na základe laboratórnych vyšetrení, boli hlásené zvýšené ALT u 59,4 % pacientov a AST u 61 % pacientov. Zvýšenie ALT alebo AST stupňa 3 alebo 4 boli hlásené u 14,1 % pacientov a u 9,5 % pacientov.

Medián času do prvého výskytu bol: zvýšená AST 4,7 týždňa (rozsah: 0,7; 227,9), zvýšená ALT 4,4 týždňa (rozsah: 0,9; 186,1) v LIBRETTO-001, zvýšená AST 5,1 týždňa (rozsah: 0,7; 88,1), zvýšená ALT 5,1 týždňa (rozsah: 0,7; 110,9) v LIBRETTO-431 a zvýšená AST 6,1 týždňa (rozsah: 0,1; 85,1), zvýšená ALT 6,1 týždňa (rozsah: 0,1; 85,1) v LIBRETTO-531.

Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyvinie zvýšenie ALT či AST stupňa 3 alebo 4 (pozri časť 4.2).

### *Predĺženie QT intervalu*

Pri 837 pacientoch v štúdiu LIBRETTO-001 s vyšetrenými EKG, kontrola údajov z EKG ukázala, že u 8,1 % pacientov bola najvyššia hodnota QTcF po začiatku liečby > 500 msec a u 21,6 % pacientov bol najvyšší nárast QTcF intervalov od počiatočnej hodnoty > 60 msec. U 156 pacientov z LIBRETTO-431, ktorým robili EKG, malo 5,1 % pacientov maximálnu hodnotu QTcF po vstupnej hodnote > 500 msec a 16,7 % pacientov malo maximálne zvýšenie intervalov QTcF oproti vstupnej hodnote > 60 msec. U 191 pacientov z LIBRETTO-531, ktorým robili EKG, malo 3,7 % pacientov maximálnu hodnotu QTcF po vstupnej hodnote > 500 msec a 17,8 % pacientov malo maximálne zvýšenie intervalov QTcF oproti vstupnej hodnote > 60 msec.

V štúdiách LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531 neboli hlásené žiadne polymorfne komorové tachykardie (*torsades de pointes*), udalosti stupňa  $\geq 3$  alebo klinicky významné arytmie súvisiace s liečbou, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia ani ventrikulárny flutter. Fatálne prípady náhleho úmrtia a zástavy srdca boli hlásené u pacientov s významnou srdcovou anamnézou. Vo všetkých štúdiách, dvaja pacienti (0,2 %) prerušili liečbu selperkatínibom z dôvodu predĺženia QT intervalu. Retsevmu môže vyžadovať prerušenie podávania lieku alebo úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

### *Hypertenzia*

U 837 pacientov, ktorým merali tlak v štúdiu LIBRETTO-001, bol stredný maximálny nárast systolického krvného tlaku od východiskových hodnôt 32 mm Hg (rozsah: -15, +100). Výsledky

diastolického krvného tlaku boli podobné, ale zvýšenia boli menšieho rozsahu. V Štúdiu LIBRETTO-001 iba 10,3 % pacientov si počas liečby zachovalo svoj počiatočný stupeň, u 40,7 % pacientov došlo k nárastu o 1 stupeň, u 38,5 % o 2 stupne a u 9,8 % o 3 stupne. Hypertenzia, ktorá sa objavila počas liečby, bola hlásená u 44,8 % pacientov s hypertenziou v anamnéze (28,2 % so stupňom 3, 4) a u 41,7 % pacientov bez hypertenzie v anamnéze (14,1 % so stupňom 3, 4).

Zo 154 pacientov liečených selperkatiniibom, ktorým merali krvný tlak v Štúdiu LIBRETTO-431, 23,4 % pacientov liečených selperkatiniibom si počas liečby udržalo svoj východiskový stupeň, u 49,4 % bolo pozorované zvýšenie o 1 stupeň, u 22,7 % zvýšenie o 2 stupne a u 3,3 % zvýšenie o 3 stupne.

Zo 192 pacientov liečených selperkatiniibom, ktorým merali krvný tlak v LIBRETTO-531, si 20,8 % pacientov liečených selperkatiniibom počas liečby zachovalo svoj východiskový stupeň, 43,8 % sa zvýšil o 1 stupeň, 27,6 % sa zvýšil o 2 stupne a 6,8 % sa zvýšil o 3 stupne.

V súhrne celkovo 19,8 % pacientov v LIBRETTO-001 a v LIBRETTO-431 celkovo 20,3 % pacientov z LIBRETTTO-431 a 19,2 % pacientov z LIBRETTTO-531 vykazovalo hypertenziu stupňa 3 (definovanú ako maximálny systolický krvný tlak vyšší ako 160 mm Hg) súvisiacu s liečbou.

Hypertenzia 4. stupňa vzniknutá počas liečby bola hlásená u 0,1 % pacientov v LIBRETTO-001 a žiadne hlásenia neboli z LIBRETTO-431 ani z LIBRETTO-531.

Dvaja pacienti (0,2 %) ukončili natrvalo liečbu z dôvodu hypertenzie v LIBRETTO-001, a žiadny pacient v LIBRETTO-431 ani v LIBRETTO-531. Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyvinula hypertenzia (pozri časť 4.2). Podávanie selperkatiniibu sa má natrvalo ukončiť vtedy, ak sa klinicky závažná hypertenzia nedá kontrolovať antihypertenzívnou liečbou (pozri časť 4.4).

#### *Precitlivosť*

K prejavom a príznakom precitlivosti patrí horúčka, vyrážka a artralgie či myalgie so súčasne zníženým počtom krvných doštičiek alebo aminotransferáz.

V štúdiu LIBRETTO-001 dostávalo pred liečbou selperkatiniibom 24,0 % (201/837) pacientov anti PD-1/PD-L1 imunoterapiu. Precitlivosť sa vyskytla celkovo u 5,7 % (48/837) pacientov užívajúcich selperkatiniib, vrátane precitlivosti stupňa 3 u 1,9 % (16/837) pacientov.

Zo 48 pacientov s precitlivosťou malo v LIBRETTO-001 54,2 % (26/48) NSCLC a predtým dostalo anti PD-1/PD-L1 imunoterapiu.

Precitlivosť stupňa 3 sa vyskytla u 3,5 % (7/201) pacientov po predchádzajúcej anti PD-1/PD-L1 imunoterapii v LIBRETTO-001.

V LIBRETTO-001, medián času do nástupu bol 1,9 týždňov (rozmedzie: 0,7 až 203,9 týždňov): 1,7 týždňov u pacientov s predchádzajúcou anti PD-1/PD-L1 imunoterapiou a 4,4 týždňov u pacientov bez predchádzajúcej anti PD-1/PD-L1 imunoterapie.

Do Štúdie LIBRETTO-431 boli zaradení pacienti s pokročilým alebo metastatickým NSCLC. Precitlivosť sa vyskytla celkovo u 1,9 % (3/158) pacientov užívajúcich selperkatiniib vrátane precitlivosti 3. stupňa u 0,6 % (1/158) pacientov. V integrovanej analýze pacientov s NSCLC užívajúcich selperkatiniib, ktorí boli predtým liečení anti-PD-1/PD-L1 terapiou na základe výsledkov štúdií LIBRETTO-001 a LIBRETTO-431 (N = 205), sa precitlivosť vyskytla u 16,6 % pacientov, vrátane precitlivosti  $\geq$  stupňa 3 u 5,9 % pacientov.

Do štúdie LIBRETTO-531 boli zaradení pacienti s pokročilým alebo metastatickým MTC.

Precitlivosť sa vyskytla u 1 pacienta (0,5 % [1/193]), ktorý dostával selperkatiniib. U tohto 1 pacienta sa vyskytla precitlivosť stupňa 3.

Liečba Retsevmonom môže vyžadovať prerušenie alebo úpravu dávky (pozri časť 4.2).

#### *Krvácania*

Hemoragické príhody stupňa  $\geq$  3 sa objavili u 2,5 % pacientov liečených selperkatiniibom v štúdiách LIBRETTO-001, LIBRETTO-431 a LIBRETTO-531. V Štúdiu LIBRETTO-001 tieto zahŕňali 4 (0,5 %) pacientov s fatálnymi hemoragickými príhodami, po dvoch prípadoch krvácania do mozgu, jedno krvácanie v mieste tracheostómie a jedna hemoptýza. V LIBRETTO-431 ani v LIBRETTO-531 neboli hlásené žiadne smrteľné prípady hemorágie u pacientov liečených selperkatiniibom. Medián času do nástupu bol 34,1 týždňa (rozpätie: 0,1 týždňa až 234,6 týždňov) v LIBRETTO-001, 16,8

týždňa (rozsah 1,1 až 94,1 týždňa) v LIBRETTO-431 a 10,7 týždňa (rozsah 1,0 až 124,1 týždňa) v LIBRETTO-531.

Liečba selperkatiniibom sa má u pacientov s život ohrozujúcim alebo opakujúcim sa závažným krvácaním natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

### Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

#### *Pediatrickí pacienti*

V štúdiu LIBRETTO-001 boli 3 pacienti vo veku < 18 rokov (rozsah: 15-17) s *RET*-mutantným MTC. V štúdiu LIBRETTO-121 bolo 8 pacientov vo veku < 18 rokov (rozsah: 12-17) s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie. V LIBRETTO-531 bol 1 pacient vo veku 12 rokov s *RET*-mutantným MTC. Prípady epifyzeolýzy hlavy femuru boli hlásené u pacientov vo veku < 18 rokov liečených selperkatiniibom (pozri časť 4.4). U detí mladších ako 18 rokov neboli identifikované žiadne iné jedinečné bezpečnostné zistenia.

#### *Starší pacienti*

Z pacientov užívajúcich selperkatiniib bolo 24,7 % vo veku ≥65-74 rokov, 8,6 % vo veku 75-84 rokov a 1,0 % vo veku ≥ 85 rokov v štúdiu LIBRETTO-001. V štúdiu LIBRETTO-431 26,6 % pacientov užívajúcich selperkatiniib bolo vo veku ≥ 65-74 rokov, 9,5 % bolo vo veku 75-84 rokov a 1,3 % bolo vo veku ≥ 85 rokov. V štúdiu LIBRETTO-531, 20,2 % pacientov užívajúcich selperkatiniib bolo vo veku ≥ 65-74 rokov, 5,2 % bolo vo veku 75-84 rokov a žiadny pacient vo veku ≥ 85 rokov. Frekvencia hlásených závažných nežiaducich príhod bola vyššia u pacientov vo veku ≥ 65-74 rokov (58,0 %), 75-84 rokov (62,5 %) a vo veku ≥ 85 rokov (100,0 %) než u pacientov vo veku < 65 rokov (46,7 %) v LIBRETTO-001 a LIBRETTO-431 vo veku ≥ 65-74 rokov (38,1 %), 75-84 rokov (46,7 %), ≥ 85 rokov (50,0%), než u pacientov < 65 rokov (31,3%). V LIBRETTO-531 bola frekvencia hlásených závažných nežiaducich príhod vyššia u pacientov vo veku 75-84 rokov (50 %) než u pacientov < 65 rokov (20,8 %) a 65-74 rokov (17,9 %).

V štúdiu LIBRETTO-001 frekvencia AE vedúcich k prerušeniu liečby selperkatiniibom bola vyššia u pacientov vo veku ≥ 65-74 rokov (10,1 %), 75-84 rokov (19,4 %) a vo veku ≥ 85 rokov (37,5 %) než u pacientov vo veku < 65 rokov (7,6 %). V štúdiu LIBRETTO-431, bola frekvencia AE vedúcich k prerušeniu liečby selperkatiniibom vyššia u pacientov vo veku ≥ 65-74 rokov (14,3 %), 75-84 rokov (20,0 %) než u pacientov vo veku < 65 rokov (7,1%). Žiadny pacient vo veku ≥ 85 rokov neprerušil liečbu selperkatiniibom kvôli AE. V LIBRETTO-531 bola frekvencia AE vedúcich k prerušeniu liečby selperkatiniibom vyššia u pacientov vo veku 75-84 rokov (10 %) a ≥ 65-74 rokov (7,7 %), než u pacientov vo veku < 65 rokov (3,5 %)

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **4.9 Predávkovanie**

Príznaky predávkovania neboli stanovené. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná starostlivosť.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické a imunomodulačné látky, antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, ATC kód: L01EX22

#### Mechanizmus účinku

Selperkatinib je inhibítor tyrozínkinázy receptora *RET* (*RET*, rearranged during transfection). Selperkatinib inhiboval nemutovaný *RET* a viaceré zmutované izoformy *RET* ako aj VEGFR1 a VEGFR3 s hodnotami IC<sub>50</sub> v rozpätí od 0,92 nM do 67,8 nM. V iných enzýmových testoch selperkatinib tiež inhiboval FGFR 1, 2 a 3 pri vyšších koncentráciách, ktoré boli ešte stále klinicky dosiahnuteľné. Vo väzbovom teste pri koncentráciách 1 μM selperkatinibu bola pozorovaná významná väzbová aktivita antagonistu (> 50 %) u 5-HT (sérotónín) transportéra (70,2 % antagonistu) a α<sub>2C</sub> adrenoreceptora (51,7 % antagonistu). Koncentrácia 1 μM je približne 7-násobne vyššia ako maximálne neviazané plazmatické koncentrácie v účinnej dávke selperkatinibu.

Určité bodové mutácie v *RET* alebo chromozomálne preskupenia vrátane rámcových (in-frame) fúzií *RET* s rôznymi partnermi môžu mať za následok konštitutívne aktivované chimérické RET-fúzie proteíny, ktoré môžu fungovať ako onkogénne drivery (ovládače) tak, že podporujú bunkovú proliferáciu línií nádorových buniek. V nádorových modeloch *in vitro* a *in vivo* selperkatinib prejavil protinádorovú aktivitu v bunkách nesúcich konštitutívnu aktiváciu *RET* proteínu, ktorý bol výsledkom génových fúzií a mutácií vrátane *CCDC6-RET*, *KIF5B-RET*, *RET V804M* a *RET M918T*. Okrem toho selperkatinib vykazoval protinádorovú aktivitu u myši, ktorým bol intrakraniálne implantovaný od pacienta derivovaný nádor pozitívny na fúzie RET.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Srdcová elektrofyziológia*

V dôkladnej QT štúdií s pozitívnou kontrolou u 32 zdravých osôb nebola zaznamenaná žiadna veľká zmena (t.j. > 20 ms) v QTcF intervale pri koncentráciách selperkatinibu podobných koncentráciám pozorovaným počas terapeutického dávkovacieho režimu. Analýza expozície a odpovede ukázala, že vyššie terapeutické koncentrácie môžu viesť k zvýšeniu QTc > 20 ms.

U pacientov, ktorým bol podávaný selperkatinib bolo pozorované predĺženie QT intervalu. Preto sa u pacientov môže vyžadovať prerušenie liečby alebo úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Retsevma sa hodnotila u dospelých pacientov s pokročilým NSCLC pozitívnym na *RET*-fúzie, pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie, ďalšie solídne tumory pozitívne na *RET*-fúzie, a tiež u dospelých a dospievajúcich pacientov s *RET*-mutantným MTC zaradených do fázy 1/2 multicentrického, otvoreného, klinického skúšania s jedným ramenom liečby: štúdia LIBRETTO-001. Účinnosť lieku Retsevmo u NSCLC pozitívneho na *RET*-fúziu bola potvrdená v 3. fáze štúdie LIBRETTO-431 (pozri časť NSCLC pozitívny na *RET*-fúziu bez predchádzajúcej liečby). Účinnosť Retsevma na *RET*-mutantný MTC bola potvrdená v štúdií fázy 3 LIBRETTO-531 (pozri časť Vandetanibom a kabozantinibom neliečený *RET*-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy (MTC)).

Štúdia LIBRETTO-001 mala dve časti: fázu 1 (zvyšovanie dávky) a fázu 2 (expanzia dávky). Primárnym cieľom fázy 1 bolo stanoviť odporúčanú dávku selperkatinibu pre fázu 2. Primárnym cieľom pre fázu 2 bolo vyhodnotiť protinádorovú aktivitu selperkatinibu určením ORR, ako to stanovila nezávislá revízna komisia. Zaradení boli pacienti s merateľným alebo nemerateľným ochorením podľa RECIST 1.1, s dokázanou zmenou génu *RET*. Pacienti s metastázami CNS prichádzali do úvahy, ak boli stabilní, ale pacienti so symptomatickým primárnym nádorom CNS, metastázami, leptomeningeálnou karcinomatózou či kompresiou miechy boli vylúčení. Pacienti so

známou primárnou driver alteráciou inou ako RET, klinicky významným aktívnym kardiovaskulárnym ochorením alebo infarktomyokardu v anamnéze alebo s QTcF intervalom > 470 msec boli vylúčení.

Pacienti vo fáze 2 štúdie dostávali Retsevmo 160 mg perorálne dvakrát denne až do neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia. Identifikácia zmeny génu *RET* bola prospektívne stanovená v miestnych laboratóriách pomocou sekvenovania ďalšej generácie (NGS, next generation sequencing), polymerázovej reťazovej reakcie (PCR, polymerase chain reaction) alebo fluorescenčnej hybridizácie in situ (FISH, fluorescence in situ hybridization). Primárnym hodnoteným parametrom výsledku účinnosti bola objektívna miera odpovede (ORR, objective response rate) podľa RECIST v1.1, ako to určila zaslepená nezávislá revízna komisia (IRC). Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali trvanie odpovede (DOR, duration of response), prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS).

#### *NSCLC pozitívny na RET-fúziu, bez predchádzajúcej liečby*

##### *LIBRETTO-431*

Účinnosť Retsevma u NSCLC pozitívneho na *RET*-fúziu bola potvrdená v LIBRETTO-431, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej komparatívnej štúdiu fázy 3, v ktorej sa selperkatinib porovnával s liečbou na báze platiny a pemetrexedu s pembrolizumabom alebo bez neho u pacientov s pokročilým alebo metastatickým NSCLC pozitívnym na *RET*-fúziu. Pre štúdiu boli vhodní dospelí pacienti s histologicky potvrdeným, neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC bez predchádzajúcej systémovej liečby metastatického ochorenia. Rovnako boli vhodní aj pacienti, ktorí dostali adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu vtedy, ak bola posledná dávka systémovej liečby ukončená aspoň 6 mesiacov pred randomizáciou. Pacienti dostávali 160 mg selperkatinibu dvakrát denne (počiatočná dávka) alebo liečbu na báze platiny a pemetrexedu s pembrolizumabom alebo bez pembrolizumabu. Pacienti boli stratifikovaní podľa geografickej oblasti (Východná Ázia vs. iná oblasť), podľa ich stavu s ohľadom na ošetrovujúcim lekárom vyhodnotenú metastázu v mozgu na začiatku liečby (nepřítomné alebo neznáme oproti prítomným) a podľa toho, či mal ošetrojúci lekár v úmysle (pred randomizáciou) liečiť pacienta pembrolizumabom alebo bez pembrolizumabu. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo „PFS podľa RECIST 1.1“ kritérií BICR (zaslepená nezávislá centrálna kontrola, *Blind independent central review*). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali OS, ORR/DOR/DCR podľa BICR, intrakraniálne ORR/DOR podľa BICR a čas do zhoršenia pľúcnych symptómov podľa NSCLC-SAQ.

Z 261 pacientov zaradených a randomizovaných v štúdiu LIBRETTO-431, populácie so zámerom liečby (ITT), 212 bolo stratifikovaných podľa toho, či ošetrojúci lekár zamýšľal pacientovi podávať pembrolizumab (pred randomizáciou) tak, aby sa vytvorila ITT-pembrolizumab populácia. V populácii ITT-pembrolizumab 129 pacientov dostávalo selperkatinib, zatiaľ čo 83 dostávalo chemoterapiu na báze platiny s pemetrexedom a pembrolizumabom. Medián veku pacientov v populácii ITT-pembrolizumab bol 61,5 roka (rozsah 31 až 84 rokov). 53,3 % pacientov tvorili ženy. 41,3 % pacientov boli belosi, 56,3 % boli aziati, 1 % tvorili černosi. 67,9 % pacientov nikdy nefajčilo. V populácii ITT-pembrolizumab 93 % malo metastatické ochorenie a 20,3 % pacientov malo na začiatku liečby metastázu CNS. Stav výkonnosti podľa ECOG bol hlásený ako 0-1 (96,7 %) alebo 2 (3,3 %). Najčastejším fúznym partnerom bolo KIF5B (44,8 %), po ňom nasledovalo CCDC6 (9,9 %). Štúdia splnila primárny cieľový ukazovateľ zlepšenia PFS v populácii ITT-pembrolizumab aj v populácii ITT. Výsledky primárnej účinnosti pre populáciu ITT-pembrolizumab u doteraz neliečených pacientov s NSCLC pozitívnym na *RET*-fúziu sú zhrnuté v tabuľke č. 4 a na obrázku č. 1.



**Tabuľka č. 4 LIBRETTO-431: Súhrn údajov o účinnosti (hodnotenie podľa BICR, populácia ITT-pembrolizumab)**

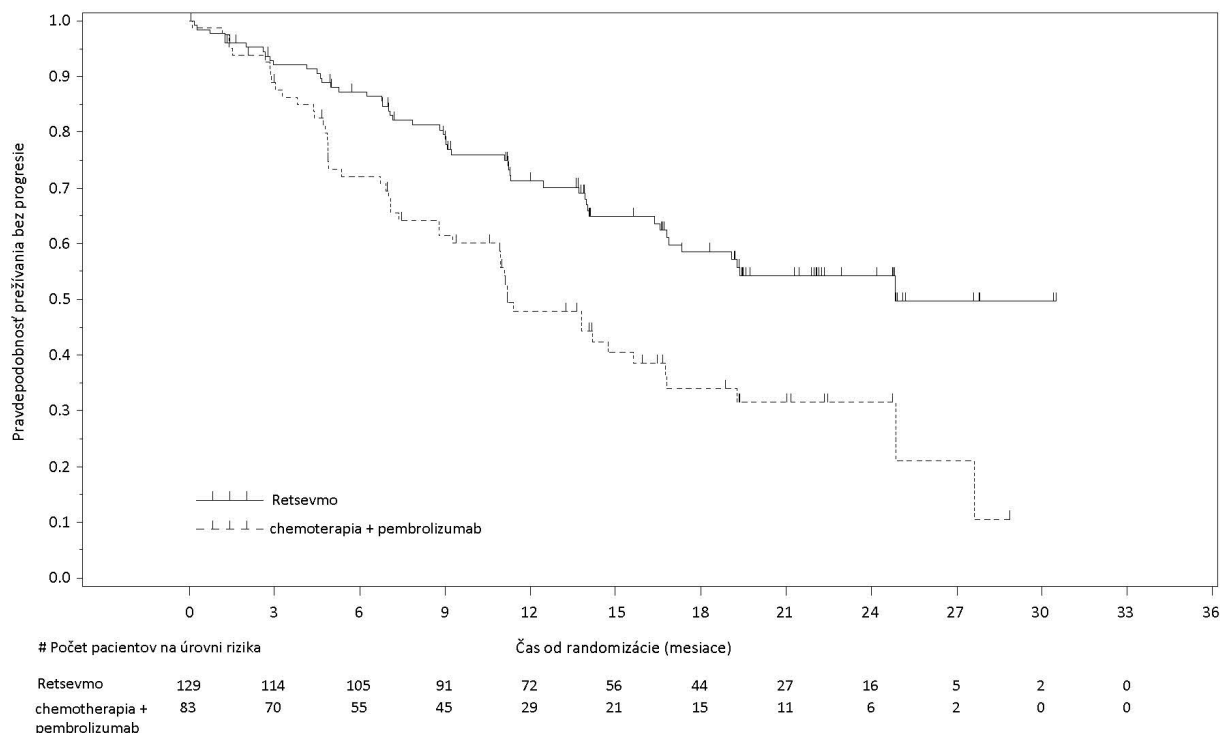
	Selpercatinib	Kontrolná liečba (chemoterapia na báze platiny s pemetrexedom a pembrolizumabom)
<b>Prežitie bez progresie</b>	<b>N = 129</b>	<b>N = 83</b>
Medián [mesiace] (95 % CI)	24,84 (16,89; NE)	11,17 (8,77; 16,76)
Pomer rizík (95 % CI)	0,465 (0,309; 0,699)	
Stratifikovaná log rank p-hodnota	0,0002	
24 mesačná miera PFS (%) (95% CI)	54,2 (43,6; 63,6)	31,6 (20,1; 43,7)
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>		
% (95 % CI)	83,7 (76,2; 89,6)	65,1 (53,8; 75,2)
Úplná odpoveď n (%)	9 (7,0)	5 (6,0)
Čiastočná odpoveď n (%)	99 (76,7)	49 (59,0)
<b>Trvanie odpovede*</b>		
Medián [mesiace] (95 % CI)	24,18 (17,94; NE)	11,47 (9,66; 23,26)
<b>Podiel (%) pacientov s trvaním odpovede</b>		
24 mesiacov (95 % CI)	59,6 (47,5; 69,8)	22,8 (6,3; 45,5)

NE = nehodnotiteľné

\*Medián trvania ďalšieho sledovania bol 17,97 mesiacov (25., 75. percentil: 12,32; 21,03) v ramene so selpercatinibom a 14,55 mesiacov (25., 75. percentil: 9,69; 20,73) v kontrolnom ramene.

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 01. máj 2023.

**Obrázok č. 1. LIBRETTO-431: Kaplan-Meierov graf prežitia bez progresie (hodnotenie podľa BICR, populácia ITT-Pembrolizumab)**



Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 01. máj 2023

Dáta OS ešte neboli dostatočne zrelé na vyhodnotenie údajov v čase primárnej analýzy PFS (v oboch ramenách liečby bolo pozorovaných 40 prípadov). Miera cenzúry (*censoring rate*) bola 80,6 % v selperkatinibovom ramene a 81,9 % v kontrolnom ramene a výsledky môžu byť v dôsledku kríženia skreslené. V populácii ITT-pembrolizumab hodnota OS HR bola 0,961 ([95 % CI: 0,503; 1,835];  $p = 0,9033$ ).

V populácii ITT-pembrolizumab selperkatinib významne oddialil čas do zhoršenia pacientom hlásených symptómov NSCLC, podľa merania celkového skóre Dotazníka hodnotenia symptómov NSCLC (*NSCLC-Symptom Assessment Questionnaire*) ( $\geq 2$ -bodové zvýšenie) v porovnaní s kontrolnou liečbou (HR: 0,34 [95 % CI: 0,20; 0,55]; medián času nebol dosiahnutý v ramene so selperkatinibom oproti 1,9 mesiacom [95 % CI: 0,7; 6,6]) v kontrolnom ramene. Okrem toho selperkatinib významne oddialil čas do potvrdeného zhoršenia fyzikálnych funkcií a zachoval celkovú kvalitu života v priebehu času.

#### *LIBRETTO-001*

Z 362 pacientov s NSCLC pozitívnym na *RET*-fúzie zaradených do LIBRETTO-001 bolo 69 bez predchádzajúcej liečby. Stredný vek bol 63 rokov (rozsah 23 až 92 rokov). 62,3 % pacientov boli ženy. 69,6 % pacientov boli belosi, 18,8 % boli aziati, 5,8 % černosi a 69,6 % nikdy nefajčilo. Väčšina pacientov (98,6 %) mala pri zaradení do štúdie metastatické ochorenie a 23,2 % malo metastázy do CNS na začiatku štúdie, ako to zhodnotil skúšajúci. Stav výkonnosti podľa ECOG bol hlásený ako 0 - 1 (94,2 %) alebo 2 (5,8 %). Najčastejším fúznym partnerom bol KIF5B (69,6 %), nasledoval CCDC6 (14,5 %) a napokon NCOA4 (1,4 %). Výsledky účinnosti u pacientov s NSCLC pozitívnym na *RET*-fúziu bez predchádzajúcej liečby sú zhrnuté v tabuľke 5.

**Tabuľka č. 5: LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	<b>Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie</b>
N	69
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95 % CI)	82,6 (71,6; 90,7)
Úplná odpoveď n (%)	5 (7,2)
Čiastočná odpoveď n (%)	52 (75,4)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián, 95 % CI	20,23 (15,4; 29,5)
<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
$\geq 6$ mesiacov (95 % CI)	87,5 (75,5; 93,8)
$\geq 12$ mesiacov (95 % CI)	66,7 (52,4; 77,6)

\*Stredná dĺžka sledovania bola 37,09 mesiacov (25. a 75. percentil: 24,0 a 45,1)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

#### *NSCLC pozitívny na RET-fúziu, s predchádzajúcou liečbou*

Celkovo 247 pacientov predtým dostalo chemoterapiu na báze platiny v štúdiu LIBRETTO-001. Stredný vek bol 61 rokov (rozsah 23 rokov až 81 rokov). 56,7 % pacientov boli ženy. 43,7 % pacientov boli belosi, 47,8 % boli aziati, 4,9 % černosi a 66,8 % nikdy nefajčilo. Väčšina pacientov (98,8 %) mala pri zaradení do štúdie metastatické ochorenie a 31,2 % malo metastázy do CNS na začiatku štúdie, ako to zhodnotil skúšajúci. Stav výkonnosti podľa ECOG bol hlásený ako 0 - 1 (97,1 %) alebo 2 (2,8 %). Najčastejším fúznym partnerom bol KIF5B (61,9 %), nasledoval CCDC6 (21,5 %) a napokon NCOA4 (2,0 %). Medián počtu predchádzajúcich systémových terapií bol 2 (rozsah 1 - 15) a 43,3 % ( $n = 107/247$ ) dostalo 3 alebo viac predchádzajúcich systémových režimov; predchádzajúce liečby zahŕňali anti PD1/PD L1 terapiu (58,3 %), multikinázový inhibítor (MKI)

(31,6 %) a taxány (34,8 %); 41,3 % malo inú systémovú liečbu. Výsledky účinnosti u predtým liečených pacientov s NSCLC pozitívnym na *RET*-fúziu sú zhrnuté v tabuľke 6.

**Tabuľka č. 6 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	<b>Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie</b>
N	247
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95 % CI)	61,5 (55,2; 67,6)
Úplná odpoveď n (%)	20 (8,1)
Čiastková odpoveď n (%)	132 (53,4)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián	31,6 (20,4; 42,3)
<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
≥ 6 mesiacov (95 % CI)	87,0 (80,4; 91,5)
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	73,0 (65,0; 79,5)

\*Stredná dĺžka sledovania bola 39,52 mesiacov (25. a 75. percentil: 24,6 a 45,0)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

#### CNS odpoveď u NSCLC pozitívneho na *RET*-fúziu

V štúdiu LIBRETTO-431 bolo CNS ORR hodnotené podľa BICR 82,4 % (14/17 95 % CI: 56,6; 96,2) u 17 pacientov s merateľnými metastázami mozgu na začiatku liečby, ktorí boli liečení selperkatinibom, oproti 58,3 % (7/12 95 % CI: 27,7 až 84,4) u 12 pacientov v kontrolnom ramene populácie ITT-pembrolizumab. CR bola pozorovaná u 6/17 (35,3 %) pacientov v ramene so selperkatinibom oproti 2/12 (16,7 %) pacientov v kontrolnom ramene. Pri mediáne času ďalšieho sledovania pre DOR 9,92 mesiaca (95 % CI: 7,66; 18,10) v ramene so selperkatinibom a 12,68 mesiaca (95 % CI: 2,79; NE) v kontrolnom ramene nebol u selperkatinibu medián DOR dosiahnutý (95 % CI: 7,62; NE) v porovnaní s 13,4 mesiaca (95 % CI: 3,45; NE) pri kontrolnej liečbe.

U 192 pacientov s dostupnými intrakraniálnymi vstupnými snímkami bol pomer rizík so špecifickou príčinou pre čas do progresie CNS, hodnotený podľa BICR, 0,28; 95 % CI: 0,12; 0,68 (HR 0,17; 95 % CI: 0,04; 0,69) u 150 pacientov bez vstupných intrakraniálnych metastáz a HR 0,61; 95% CI: 0,19; 1,92 u 42 pacientov so vstupnými intrakraniálnymi metastázami). U 8 pacientov (6,7%) v ramene so selperkatinibom sa vyskytol prvý prípad progresie CNS v porovnaní s 13 pacientmi (18,1%) v kontrolnom ramene.

ORR v CNS hodnotená IRC bola 84,6 % (22/26; 95 % CI: 65,1; 95,6) u 26 pacientov s merateľným ochorením v štúdiu LIBRETTO-001. CR bola pozorovaná u 7 (26,9 %) pacientov a PR u 15 (57,5 %) pacientov. Medián CNS DOR bol 9,36 mesiaca (95 % CI: 7,4; 15,3).

#### Systémová liečba doteraz neliečeného karcinómu štítnej žľazy pozitívneho na *RET*-fúzie

Z pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie, ktorí doteraz nedostávali inú systémovú liečbu ako rádioaktívny jód a boli zaradení do štúdie LIBRETTO-001, malo 24 pacientov možnosť pokračovať v liečbe ďalších najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za vhodných na overenie účinnosti. Medián veku bol 60,5 roka (rozmedzie 20 až 84 rokov). 58,3 % pacientov boli muži. 75% pacientov bolo belochov. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (95,8 %) alebo 2 (4,2 %). 100 % pacientov malo v anamnéze metastatické ochorenie. 22 z 24 pacientov (91,7 %) dostávalo pred zaradením rádioaktívny jód, a preto boli považovaní za refraktérnych na rádioaktívny jód. Rôzne histológie zastúpené u 24 pacientov zahŕňali: papilárne (n = 23) a slabodiferencované (n = 1). Najčastejším partnerom fúzie bol CCDC6 (62,5 %), následne NCOA4 (29,2 %). Výsledky účinnosti u pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie, ktorí doteraz nedostávali systémovú liečbu, sú zhrnuté v tabuľke č. 7.

**Tabuľka č. 7 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	<b>Pacienti vhodní na overenie účinnosti IRC hodnotenie</b>
N	24
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95 % CI)	95,8 (78,9; 99,9)
Úplná odpoveď n (%)	5 (20,8)
Čiastková odpoveď n (%)	18 (75,0)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián	NE (42,8; NE)
<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	100,0 (NE; NE)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	90,9 (50,8; 98,7)

NE = nehodnotiteľné

\* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 17,81 mesiaca (25., 75. percentil: 9,2; 42,3)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

*V minulosti liečený karcinóm štítnej žľazy pozitívny na RET-fúzie*

Spomedzi pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie s predchádzajúcou systémovou liečbou inou ako rádioaktívny jód, ktorí boli zaradení do LIBRETTO-001, 41 pacientov bolo možné sledovať najmenej 6 mesiacov a boli považovaní za pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou. Stredná hodnota veku bola 58 rokov (rozpätie 25 až 88 rokov). 43,9 % pacientov tvorili muži. 58,5 % pacientov bolo belochov, kým 29,3 % bolo ázijcov a 7,3 % bolo černochoch. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (92,7 %) alebo 2 (7,3 %). 100 % pacientov malo metastatické ochorenie. Pacienti podstúpili v priemere 3 predchádzajúce systémové liečby (rozpätie: 1-7). Najčastejšie predchádzajúce liečby zahŕňali rádioaktívny jód (73,2 %), MKI (85,4 %). 9,8 % pacientov dostalo inú systémovú liečbu. Rôzne histológie zastúpené u 41 pacientov zahŕňali: papilárne (n = 31), slabo diferencované (n = 5), anaplastické (n = 4) a karcinóm z Hurthleho buniek (n = 1). Najčastejším fúznym partnerom bol *CCDC6* (61,0 %), po ktorom nasledoval *NCOA4* (19,5 %).

Výsledky účinnosti pre karcinóm štítnej žľazy s predchádzajúcou liečbou pozitívny na *RET*-fúzie sú zhrnuté v tabuľke č. 8.

**Tabuľka č. 8 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	<b>Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie</b>
N	41
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95 % CI)	85,4 (70,8; 94,4)
Úplná odpoveď n (%)	5 (12,2)
Čiastková odpoveď n (%)	30 (73,2)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián (95 % CI)	26,7 (12,1; NE)
<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	71,7 (52,4; 84,2)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	50,7 (30,4; 67,8)

NE = nehodnotiteľné

\* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 33,87 mesiaca (25., 75. percentil: 12,9; 44,8)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

Vandetanibom a kabozantinibom neliečený RET-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy (MTC)

**LIBRETTO-531**

Účinnosť Retsevma na RET-mutantný MTC bola potvrdená v LIBRETTO-531, multicentrickej randomizovanej, otvorenej, komparatívnej štúdií fázy 3, porovnávajúcej selperkatinib s lekárom zvoleným kabozantinibom alebo vandetanibom u pacientov s progresívnym, pokročilým RET-mutantným MTC, predtým neliečeným inhibítorom kinázy. Vhodní boli dospelí alebo dospievajúci pacienti s histologicky potvrdeným neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým MTC bez predchádzajúcej liečby inhibítorom kinázy. Pacienti dostávali 160 mg selperkatinibu dvakrát denne (počiatočná dávka) alebo podľa výberu lekára kabozantinib (140 mg raz denne) či vandetanib (300 mg raz denne). Pacienti boli stratifikovaní podľa RET-mutácie (M918T oproti iným) a zamýšľanej liečbe, ak boli randomizovaní do kontrolnej skupiny (kabozantinib oproti vandetanibu). Primárnym ukazovateľom účinnosti bol PFS podľa RECIST 1.1 kritérií BICR. Kľúčové sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez zlyhania liečby (TFFS, *treatment failure-free survival*) a komparatívnu znášateľnosť a ďalšie sekundárne ukazovatele účinnosti zahŕňali OS a ORR/DOR podľa kritérií BICR.

Z 291 pacientov zaradených a randomizovaných do LIBRETTO-531 v ITT populácii, bolo 193 randomizovaných do skupiny so selperkatinibom a 98 bolo randomizovaných do kontrolnej skupiny. Z 98 pacientov randomizovaných do kontrolnej skupiny bolo 73 stratifikovaných na kabozantinib a 25 na vandetanib. Medián veku pacientov v populácii ITT bol 55 rokov (rozpätie: 12 až 84 rokov). 37,1 % pacientov boli ženy. 69,4 % pacientov boli belosi, 27,7 % aziati a 2,9 % černosi. Väčšina pacientov (77 %) mala pri zaradení metastatické ochorenie. Výkonnosť stav ECOG bol hlásený ako 0-1 (98,3 %) alebo 2 (1 %). Najčastejšou mutáciou bola M918T (62,5 %). Štúdia dosiahla svoj primárny koncový ukazovateľ zlepšenia PFS v populácii ITT. Výsledky účinnosti pre populáciu ITT sú zhrnuté v tabuľke 9 a na obrázku 2.

**Tabuľka č. 9 LIBRETTO-531: Súhrn údajov o účinnosti (hodnotenie podľa BICR, populácia ITT)**

	Selpercatinib	Kontrolná liečba (kabozantinib alebo vandetanib)
<b>Prežívanie bez progresie</b>	<b>N = 193</b>	<b>N = 98</b>
Medián [mesiace] (95 % CI)	NE (NE, NE)	16,76 (12,22; 25,10)
Pomer rizík (95 % CI)	0,280 (0,165; 0,475)	
Stratifikovaná log rank p-hodnota	< 0,0001	
30 mesačná miera PFS (%) (95% CI)	76,4 (66,5; 83,8)	24,8 (6,9; 48,3)
<b>Prežívanie bez zlyhania liečby*</b>	<b>N = 193</b>	<b>N=98</b>
Medián [mesiace] (95 % CI)	NE (NE, NE)	13,93 (11,27; 25,10)
Pomer rizík (95 % CI)	0,254 (0,153; 0,423)	
Stratifikovaná log rank p-hodnota	< 0,0001	
30 mesačná miera PFS (%) (95% CI)	75,8 (65,9; 83,2)	25,3 (7,2; 48,8)
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>		
% (95 % CI)	69,4 (62,4; 75,8)	38,8 (29,1; 49,2)
Úplná odpoveď n (%)	23 (11,9)	4 (4,1)
Čiastočná odpoveď n (%)	111 (57,5)	34 (34,7)
<b>Trvanie odpovede<sup>#</sup></b>		
Medián [mesiace] (95 % CI)	NE (NE, NE)	16,56 (10,41; NE)

	Selpercatinib	Kontrolná liečba (kabozantinib alebo vandetanib)
<b>Podiel (%) pacientov s trvaním odpovede</b>		
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	79,1 (66,9; 87,2)	NE (NE, NE)

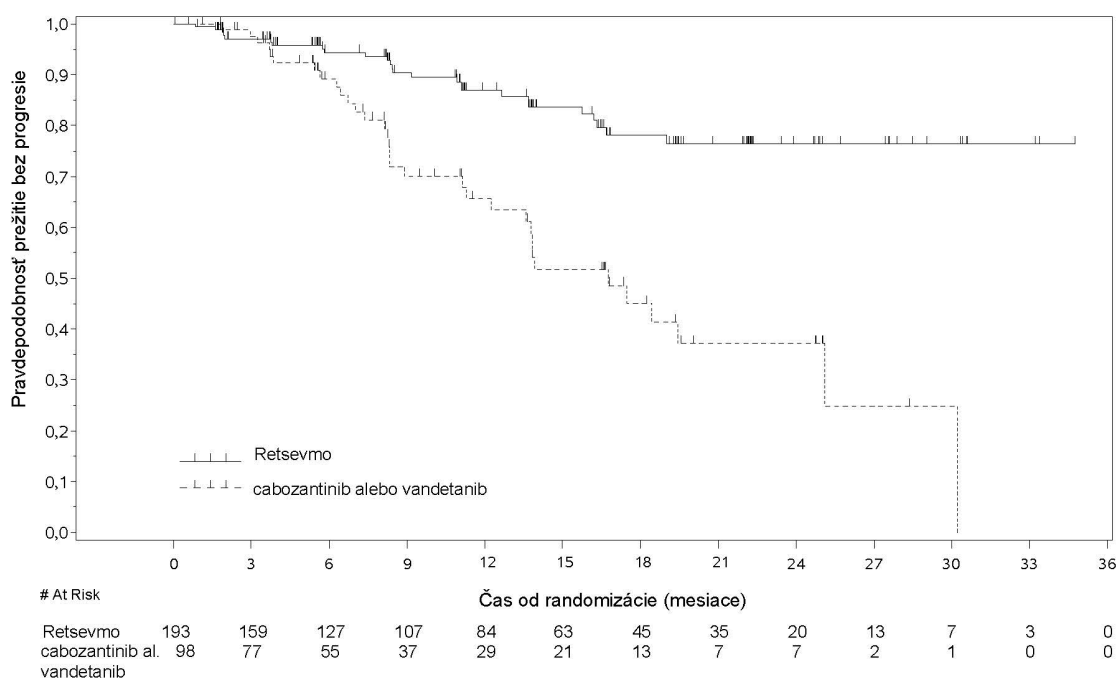
NE = nehodnotiteľné

\* Prežívanie bez zlyhania liečby je definované ako čas od randomizácie po prvý výskyt: zdokumentovanej rádiografickej progresie ochorenia podľa RECIST 1.1 alebo neprijateľnej toxicity vedúcej k prerušeniu liečby podľa hodnotenia skúšajúceho alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

# Medián trvania sledovania bol 11,14 mesiaca (25. a 75. percentil: 5,62 a 16,62) v ramene so selperkatinibom a 12,81 mesiaca (25. a 75. percentil: 6,34 a 15,51) v kontrolnom ramene.

Dátum uzávierky údajov: 22. mája 2023

## Obrázok č. 2. LIBRETTO-531: Kaplan-Meierov graf prežitia bez progresie (hodnotenie podľa BICR, populácia ITT)



Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 22. mája 2023

V čase primárnej analýzy PFS bolo pozorovaných 18 príhod OS v oboch ramenách. V populácii ITT bola OS HR 0,374 ([95% CI: 0,147; 0,949]). Miera cenzúry bola 95,9 % v ramene so selperkatinibom a 89,8 % v kontrolnom ramene.

Porovnávacia znášateľnosť bola hodnotená u 242 pacientov (rameno so selperkatinibom, N = 161; kontrolné rameno, N = 81). Rameno so selperkatinibom malo štatisticky významne nižší podiel času na liečbe, kde pacienti hlásili „vysoký vedľajší účinok obťažovania“ (8 %) ako kontrolné rameno (24 %) (95 % CI: -23 %, -10 %,  $p < 0,0001$ ), hodnotené podľa dotazníka funkčného hodnotenia protinádorovej liečby (FACT-GP5, *Functional Assessment of Cancer Therapy*) odpoveď 3 „celkom dost“ alebo 4 „veľmi“.

Pri neskoršej analýze OS s uzamknutím údajov 11. marca 2024 bolo pozorovaných 26 udalostí v oboch ramenách a HR bolo 0,275 (95 % CI: 0,124; 0,608). PFS HR pre túto analýzu bol 0,202 (95 % CI: 0,128; 0,320) a ORR pre selperkatinib bol 82,4 % v porovnaní so 43,9 % pre kontrolné rameno.

### LIBRETTO-001

Z 324 pacientov s *RET*-mutantným MTC zaradených do LIBRETTO-001 bolo 143 neliečených kabozantinibom a vandetanibom. Z nich 116 nebolo liečených žiadnou inou systémovou liečbou a 27 predtým dostávalo inú systémovú liečbu. Stredná hodnota veku pacientov, ktorí predtým neužívali kabozantinib ani vandetanib, bola 57 rokov (rozsah 15 až 87 rokov). 2 pacienti (1,4 %) boli vo veku < 18 rokov. 58,0 % pacientov boli muži. 86,7 % pacientov boli belosi, 5,6 % aziati, 1,4 % černosi. Väčšina pacientov (97,9 %) mala pri zaradení do štúdie metastatické ochorenie. Stav výkonnosti podľa ECOG bol hlásený ako 0 - 1 (95,9 %) alebo 2 (4,2 %). Najčastejšou mutáciou bola M918T (60,1 %), po ktorej nasledovali extracelulárne cysteínové mutácie (23,8 %). Výsledky účinnosti liečby u kabozantinibom a vandetanibom neliečeného *RET*-mutantného MTC sú zhrnuté v tabuľke 10.

**Tabuľka č. 10 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	143
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95 % CI)	82,5 (75,3; 88,4)
Úplná odpoveď n (%)	34 (23,8)
Čiastková odpoveď n (%)	84 (58,7)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián (95 % CI)	NE (51,3, NE)
<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	91,4 (84,6; 95,3)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	84,1 (75,9; 89,7)

NE = nehodnotiteľné

\* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 39,4 mesiaca (25., 75. percentil: 32,3; 45,4)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

### *RET*-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy-s predchádzajúcou liečbou

Spomedzi pacientov s *RET*-mutantným MTC ktorí boli zaradení do LIBRETTO-001, bolo 152 pacientov predtým liečených kabozantinibom a/alebo vandetanibom a boli považovaní za pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou. Stredná hodnota veku bola 58 rokov (rozpätie 17 rokov až 90 rokov); 1 pacient (0,7 %) bol vo veku < 18 rokov. 63,8 % pacientov tvorili muži. 90,1 % pacientov bolo belochov, kým 1,3 % bolo ázijcov a 1,3 % bolo černochoch. Stav výkonnosti ECOG bol hlásený ako 0-1 (92,7 %) alebo 2 (7,2 %). 98,0 % pacientov malo metastatické ochorenie. Najčastejšou mutáciou bola M918T (65,1 %), potom nasledovali extracelulárne cysteínové mutácie (15,8 %). 100 % (n = 152) pacientov dostalo predchádzajúcu systémovú liečbu s mediánom 2 predchádzajúcich režimov systémovej liečby a 27,6 % (n = 42) dostalo 3 alebo viac predchádzajúcich režimov systémovej liečby.

Výsledky účinnosti pre *RET*-mutantný MTC s predchádzajúcou liečbou sú zhrnuté v tabuľke č. 11.

**Tabuľka č. 11 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie
N	152
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95% CI)	77,6 (70,2; 84,0)
Úplná odpoveď n (%)	19 (12,5)
Čiastková odpoveď n (%)	99 (65,1)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián (95% CI)	45,3 (33,6; NE)

<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	83,0 (74,6; 88,8)
≥ 24 mesiacov (95 % CI)	66,4 (56,3; 74,7)

NE = nehodnotiteľné

\* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 38,3 mesiaca (25., 75. percentil: 23,0; 46,1)

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

#### Iné solídne tumory pozitívne na RET-fúzie

Účinnosť sa hodnotila u 52 pacientov s tumormi pozitívnymi na RET-fúzie inými ako NSCLC a karcinóm štítnej žľazy s progresiou ochorenia počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej, alebo ktorí nemali uspokojivé alternatívne možnosti liečby. Medián veku bol 54 rokov (rozpätie 21 až 85); 51,9 % bolo žien; 67,3 % bolo belochov, 25,0 % aziatov a 5,8 % černocho; výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 - 1 (92,3 %) alebo 2 (7,7 %) a 96,2 % pacientov malo metastatické ochorenie. Štyridsaťsedem pacientov (90,4 %) dostalo predchádzajúcu systémovú liečbu s mediánom 2 predchádzajúcich systémových terapií (rozmedzie 0 až 9) a 28,8 % dostalo 3 alebo viac predchádzajúcich systémových terapií. Žiadny pacient nebol predtým liečený selektívnym RET inhibítorom. Najčastejšími druhmi rakoviny boli karcinóm pankreasu (25 %), karcinóm hrubého čreva (25 %) a karcinóm slinných žliaz (7,7 %). Najčastejšími partnermi jadrovej syntézy boli NCOA4 (34,6 %), CCDC6 (17,3 %) a KIF5B (11,5 %). Výsledky účinnosti u solídnych tumorov, iných ako NSCLC a karcinómu štítnej žľazy, pozitívnych na RET-fúzie sú zhrnuté v tabuľke č. 12 a tabuľke č. 13.

**Tabuľka č. 12 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede**

	<b>Pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou IRC hodnotenie</b>
N	52
<b>Objektívna odpoveď (CR + PR)</b>	
% (95% CI)	44,2 (30,5; 58,7)
Úplná odpoveď n (%)	3 (5,8)
Čiastková odpoveď n (%)	20 (38,5)
<b>Trvanie odpovede (mesiace)*</b>	
Medián (95 % CI)	37,19 (13,3; NE)
<b>Pomer (%) pacientov s trvaním odpovede</b>	
≥ 6 mesiacov (95 % CI)	84,7 (59,5; 94,8)
≥ 12 mesiacov (95 % CI)	79 (53,1; 91,6)

\* Priemerné trvanie následného sledovania bolo 28,55 mesiaca (25., 75. percentil: 11,2; 40,9)

NE = nehodnotiteľné

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023.

**Tabuľka č. 13 LIBRETTO-001: Objektívna odpoveď a trvanie odpovede podľa typu tumorov**

Typ tumoru	Pacienti (N = 52)	ORR (IRC hodnotenie)		DOR rozpätie (mesiace)
		n (%)	95 % CI	
karcinóm pankreasu	13	7 (53,8)	25,1; 80,8	2,50; 52,14
kolorektálny karcinóm	13	4 (30,8)	9,1; 61,4	1,84+; 13,31
karcinóm slinných žliaz	4	2 (50,0)	6,8; 93,2	5,72; 37,19
cholangiokarcinóm	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	14,82
primárne neznámy	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	9,23
sarkóm	3	1 (33,3)	0,8; 90,6	31,44+



Typ tumoru	Pacienti (N = 52)	ORR (IRC hodnotenie)		DOR rozpätie (mesiace)
		n (%)	95 % CI	
karcinóm prsníka	2	PR, CR	NA	2,30+; 17,28
xantogranulóm	2	NE, NE <sup>a</sup>	NA	NA
karcinóm kože	2	NE, PR	NA	14,82+
karcinoid	1	PR	NA	40,94+
karcinóm vaječníkov	1	PR	NA	28,55+
pľúcny karcinosarkóm	1	NE	NA	NA
rektálny neuroendokrinný karcinóm	1	NE	NA	NA
karcinóm tenkého čreva	1	CR	NA	24,54
neuroendokrinný karcinóm	1	PR	NA	3,54+
malobunkový karcinóm pľúc	1	SD	NA	NA

+ označuje prebiehajúcu odpoveď

<sup>a</sup> Jeden xantogranulómový pacient mal ochorenie, ktoré nemohlo byť vyhodnotenú IRC, pretože koža bola jediným miestom postihnutia. Na základe hodnotenia skúšajúceho mal tento pacient CR. CI = interval spoľahlivosti, CR = úplná odpoveď, DOR = trvanie odpovede, NA = nevzťahuje sa, NE = nehodnotiteľné, ORR = objektívna miera odpovede, PR = čiastočná odpoveď, SD = stabilizované ochorenie.

Dátum uzávierky údajov pre analýzu: 13. januára 2023

Vzhľadom na zriedkavosť rakoviny pozitívnej na *RET*-fúzie karcinómu boli pacienti skúmaní naprieč viacerými typmi nádorov s obmedzeným počtom pacientov u niektorých typov nádorov, čo spôsobilo neistotu v odhade ORR podľa typu nádoru. ORR v celkovej populácii nemusí odrážať očakávanú odpoveď u konkrétneho typu nádoru.

### Pediatrická populácia

K 13. januáru 2023 bolo 10 pacientov s karcinómom štítnej žľazy pozitívnym na *RET*-fúzie vo veku 12 až ≤ 21 rokov liečených v štúdiu LIBRETTO-121, prebiehajúcej štúdiu fázy 1/2 u pediatrických pacientov s pokročilým solídnym alebo primárnym tumorom CNS s ukotvením aktivačnej *RET*-alterácie. Z týchto 10 pacientov bolo 8 pacientov mladších ako 18 rokov. Z 10 pacientov boli 4 predtým liečení iba rádioaktívnym jódom, 2 predtým dostávali systémovú liečbu, ktorá nezahŕňala rádioaktívny jód a 4 neboli predtým liečení žiadnou systémovou liečbou. U všetkých 10 pacientov, podľa IRC, bola miera objektívnej odpovede 60,0 % (95 % IS: 26,2; 87,8). 3 pacienti potvrdili úplnú odpoveď, zatiaľ čo 3 pacienti potvrdili čiastočnú odpoveď.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selperkatinibom u pacientov mladších ako 6 mesiacov so solídnym tumorom (pozri informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so selperkatinibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s relabujúcimi/refraktárnymi solídnymi tumorami vrátane pozitívnych na *RET*-fúzie, *RET*-mutantný medulárny karcinóm štítnej žľazy a iných nádorov so zmenou/aktívaciou *RET* (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika selperkatiniibu bola hodnotená u pacientov s lokálne pokročilými alebo metastatickými solídnyimi nádormi s dávkou 160 mg dvakrát denne, pokiaľ nie je uvedené inak. AUC a  $C_{max}$  selperkatiniibu v rovnovážnom stave sa zvyšovali lineárne až nadlineárne úmerne dávke v rozmedzí dávok 20 mg jedenkrát denne až 240 mg dvakrát denne.

Rovnovážny stav sa dosiahol približne do 7 dní a medián indexu akumulácie po podávaní 160 mg dvakrát denne bol 3,4-násobný. Priemerný  $C_{max}$  selperkatiniibu [koeficient variácie (CV %)] v rovnovážnom stave bol 2980 (53 %) ng/ml a AUC 0-24h bola 51 600 (58 %) ng\*h/ml.

Štúdie *in vivo* naznačujú, že selperkatiniib je mierny inhibítor P-gp.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že selperkatiniib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje ani neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že selperkatiniib v klinicky relevantných koncentráciách inhibuje MATE1 a BCRP, ale neinhibuje OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP ani MATE2-K. Selperkatiniib môže zvyšovať sérový kreatinín znížením renálnej tubulárnej sekrécie kreatinínu prostredníctvom inhibície MATE1.

## Absorpcia

Po perorálnej dávke 160 mg sa Retsevmo rýchlo absorbuje, pričom  $T_{max}$  je približne 2 hodiny. Geometrický priemer absolútnej perorálnej biologickej dostupnosti bol 73,2 % (rozpätie: 60,2-81,5 %).

## Účinok stravy

V porovnaní s AUC a  $C_{max}$  selperkatiniibu nalačno sa AUC selperkatiniibu zvýšila o 9 % a  $C_{max}$  sa znížilo o 14 % po perorálnom podaní jednorazovej 160 mg dávky zdravým osobám spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky relevantné. Preto sa selperkatiniib môže užívať s jedlom aj bez jedla.

## Distribúcia

Priemerný (CV %) objem distribúcie selperkatiniibu ( $V_{ss}/F$ ), podľa odhadu na základe populačnej analýzy FK, je po perorálnom podaní selperkatiniibu dospelým pacientom 203,1 (69 %) litrov. Selperkatiniib je *in vitro* z 96 % viazaný na ľudské plazmatické proteíny a väzba je nezávislá od koncentrácie. Pomer koncentrácie krvi k plazme je 0,7.

## Biotransformácia

Selperkatiniib sa metabolizuje prevažne pomocou CYP3A4. Po perorálnom podaní jednorazovej [ $^{14}C$ ] rádioaktívne označenej 160 mg dávky selperkatiniibu zdravým osobám nezmenený selperkatiniib predstavoval 86 % nameraných rádioaktívnych zložiek v plazme.

## Eliminácia

Stredná hodnota (CV %) klírens (CL/F) selperkatinibu je 5,5 (45 %) l/h a polčas je po perorálnom podaní selperkatinibu dospelým pacientom 26,5 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej [<sup>14</sup>C] rádioaktívne označenej 160 mg dávky selperkatinibu zdravým osobám, 69 % (14 % nezmenenej) podanej rádioaktivity sa zistilo v stolici a 24 % (11,5 % nezmenenej) sa zistilo v moči.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Vek, pohlavie a telesná hmotnosť*

Vek (rozpätie: 12 rokov až 92 rokov) ani pohlavie nemali žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku Retsevma. Pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg by mali začať s liečbou Retsevmmom s dávkou 120 mg dvakrát denne, zatiaľ čo pacienti ≥ 50 kg by mali začať s liečbou Retsevmmom s dávkou 160 mg dvakrát denne.

### *Porucha funkcie pečene*

AUC<sub>0-∞</sub> selperkatinibu sa zvýšila o 7 % u pacientov s miernou a o 32 % u pacientov so stredne závažnou poruchou podľa Child-Pughovej klasifikácie. Takže expozícia (AUC) selperkatinibu u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda A a B) je porovnateľná s expozíciou u zdravých osôb pri podávaní dávky 160 mg.

AUC<sub>0-∞</sub> selperkatinibu sa zvýšila o 77 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pughova trieda C). Máme k dispozícii len obmedzené klinické údaje o bezpečnosti selperkatinibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene odporúča úprava dávky (časť 4.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

V klinickej farmakologickej štúdií s užívaním jednorazovej dávky selperkatinibu 160 mg bola expozícia (AUC) u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nezmenená. Pacienti v konečnom štádiu ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min) a pacienti na dialýze neboli hodnotení.

### *Pediatrická populácia*

Na základe obmedzených farmakokinetických údajov boli údaje C<sub>max</sub> a AUC podobné u dospievajúcich vo veku 12-18 rokov a u dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Za účelom charakterizácie toxicity sa uskutočnili štúdie s opakovanou dávkou u mladých a dospievajúcich/dospelých potkanov a dospievajúcich/dospelých miniprasiatok. Cieľovými orgánmi toxicity spoločnými pre potkana aj miniprasiatko boli krvotvorný systém, lymfoidné tkanivá, jazyk, pankreas, gastrointestinálny trakt, epifýzová rastová platnička a samčie reprodukčné tkanivá. Vo všeobecnosti boli toxicity v týchto orgánoch reverzibilné; výnimkou boli testikulárna toxicita u dospievajúcich/dospelých a mladých zvierat a zmeny rastových platničkách u mladých potkanov. Reverzibilná toxicita vo vaječníkoch bola pozorovaná iba u miniprasiatok. Pri vysokých dávkach spôsobovala gastrointestinálna toxicita morbiditu pri takých expozíciách u miniprasiatok, ktoré boli obvykle nižšie než expozície stanovené v odporúčanej dávke u ľudí. V jednej štúdií s miniprasiatkami sa u samíc prejavil mierny reverzibilný nárast predĺženia QTc o približne 12 % v porovnaní s kontrolnými hodnotami a o 7 % v porovnaní s hodnotami pred podaním dávky. Cieľovými orgánmi toxicity pozorovanými iba u potkanov boli rezáky, pečeň, vagína, pľúca, Brunnerova žľaza a multitkanivová mineralizácia súvisiaca s hyperfosfatémiou. Tieto toxicity vyskytujúce sa v týchto orgánoch iba u potkanov boli reverzibilné.

## Juvenilná toxicita

Expozícia približne 0,5 až 2-násobku expozície selperkatiniibu u dospelých ľudí, spôsobila u potkanov mladších ako 21 dní mortalitu. Porovnateľná expozícia bola tolerovaná u potkanov vo veku 21 dní a starších.

Mladé a dospievajúce/dospelé potkany a dospievajúce/dospelé miniprasiatka s otvorenými rastovými platničkami, ktorým sa podával selperkatiniib, vykazovali mikroskopické zmeny hypertrofiie, hyperplázie a dysplázie chrupky rastovej platničky (fysis). U juvenilných potkanov bola dysplázia na rastových platničkách ireverzibilná a spojená so zníženou dĺžkou stehennej kosti a znížením minerálnej denzity kostí. Zmeny na kostre sa pozorovali pri hladinách expozície ekvivalentných hladinám pozorovaným u dospelých pacientov užívajúcich odporúčanú dávku 160 mg dvakrát denne.

Mladé samce potkanov, ktorým sa podával selperkatiniib a po ukončení podávania sa im umožnilo dosiahnuť reprodukčný vek, vykazovali zníženú reprodukčnú výkonnosť, keď sa páрили s neliečenými samicami potkanov. Znížená fertilita a indexy kopulácie, zvýšené straty pred a po implantácii a znížený počet životaschopných embryí boli pozorované pri expozícii približne 3,4-násobku účinnej expozície u dospelých.

## Genotoxicita

Selperkatiniib v terapeutických dávkach nie je genotoxický. V mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov bol selperkatiniib pozitívny v koncentráciách > 7-krát vyšších ako  $C_{max}$  v ľudskej dávke 160 mg dvakrát denne. V mikronukleovom teste *in vitro* v ľudských periférnych krvných lymfocytoch bola pozorovaná nejednoznačná odpoveď pri koncentrácii približne 485-krát vyššej ako  $C_{max}$  v ľudskej dávke.

## Mutagenéza

V bakteriálnom teste na mutagenitu selperkatiniib nespôsovoval mutácie.

## Karcinogenéza

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na hodnotenie karcinogénneho potenciálu selperkatiniibu.

## Embryotoxicita / Teratogenita

Na základe údajov z reprodukčných štúdií na zvieratách a mechanizmu ich pôsobenia môže selperkatiniib pri podávaní gravidným ženám spôsobovať poškodenia plodu. Podávanie selperkatiniibu brezivým potkanom počas organogenézy pri maternálnych expozíciách, ktoré boli približne rovnaké ako expozície pozorované pri odporúčanej ľudskej dávke 160 mg dvakrát denne, mali za následok embryoletalitu a malformácie.

## Reprodukčná toxicita

Výsledky štúdií uskutočnených u potkanov a miniprasiatok naznačujú, že selperkatiniib by mohol narušovať fertilitu u samcov aj samíc.

V štúdiu skúmajúcej fertilitu u samcov potkanov bola pozorovaná od dávky závislá vyčerpanosť zárodočných buniek a retencia spermatidov na subklinických úrovniach AUC expozície (0,2-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke). Tieto účinky súviseli so zníženou hmotnosťou orgánov, zníženou motilitou spermii a so zvýšeným počtom abnormálnych spermii na úrovniach AUC expozície približne dvakrát vyšších ako klinická expozícia pri odporúčanej ľudskej dávke. Mikroskopické nálezy v štúdiu skúmajúcej fertilitu u samcov potkanov boli zhodné s účinkami v štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov a miniprasiatok, v ktorých od dávky závislá nereverzibilná testikulárna degenerácia súvisela so

zniženým počtom spermií v luminálnej tekutine v nadsemenníku na subklinických úrovniach AUC expozície (0,1 až 0,4-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke).

V štúdií skúmajúcej fertilitu a skoré embryonálne štádium u samíc potkanov bolo pozorované zníženie počtu estrálnych cyklov ako aj embryoletalita na úrovniach AUC expozície, ktoré boli približne rovnaké ako klinická expozícia pri odporúčanej ľudskej dávke. V štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov boli zaznamenané reverzibilné vaginálne mucifikácie s kornifikáciou jednotlivých buniek a zmenou estrálnych cyklov pri klinicky relevantných úrovniach AUC expozícií. U miniprasiatok bolo pozorované zníženie počtu žltých teliesok a/alebo cysty žltého telieska na subklinických AUC úrovniach klinických expozícií (0,07 až 0,3-násobok klinickej expozície pri odporúčanej ľudskej dávke).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

#### Obal kapsuly

*Retsevmu 40 mg tvrdé kapsuly*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
oxid železitý (E172)

*Retsevmu 80 mg tvrdé kapsuly*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
brilantná modrá FCF (E133)

#### Zloženie čierneho farbiva kapsuly

šelak  
etanol (96 percentný),  
izopropylalkohol  
butanol  
propylénglykol  
purifikovaná voda  
koncentrovaný roztok amoniaku  
hydroxid draselný  
čierny oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

##### Plastová fľaša

Každé balenie obsahuje 1 HDPE fľašku s plastovým skrutkovacím vrchnákom.

##### *Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly*

Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľaši po 60 kapsúl.

##### *Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly*

Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľaši po 60 kapsúl a v HDPE fľaši po 120 kapsúl.

##### Blistrové balenia

##### *Retsevmo 40 mg tvrdé kapsuly*

Dodávajú sa ako PCTFE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou v blisterových kartónoch, v balení po 14, 42, 56 alebo 168 tvrdých kapsúl.

##### *Retsevmo 80 mg tvrdé kapsuly*

Dodávajú sa ako PCTFE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou v blisterových kartónoch, v balení po 14, 28, 56 alebo 112 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528BJ Utrecht

Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1527/001  
EU/1/20/1527/002  
EU/1/20/1527/003  
EU/1/20/1527/004  
EU/1/20/1527/005  
EU/1/20/1527/006  
EU/1/20/1527/007  
EU/1/20/1527/008  
EU/1/20/1527/009  
EU/1/20/1527/010  
EU/1/20/1527/011

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2021  
Dátum posledného predĺženia: 05. januára 2024

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

23. septembra 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.